

· 临床研究 ·

不同 OCT 分型糖尿病黄斑水肿临床治疗效果比较

徐心雨 夏颖 胡天明 魏伟

南京中医药大学附属医院眼科 210029

通信作者:魏伟,Email:13951776603@163.com

【摘要】 目的 比较不同光相干断层扫描(OCT)分型糖尿病黄斑水肿(DME)患眼行玻璃体腔内注射雷珠单抗(IVR)和/或激光光凝治疗后的疗效差异。**方法** 采用非随机对照临床研究方法,纳入2017年3月至2018年2月在南京中医药大学附属医院眼科确诊为DME的患者79例108眼,根据OCT形态特征将患眼分为弥漫性黄斑水肿(DRT)组41眼、黄斑囊样水肿(CME)组37眼和浆液性神经上皮层脱离(SRD)组30眼。根据诊疗指南给予患者单纯IVR治疗或IVR联合激光光凝治疗,分别于治疗前、治疗后1、3、6、12个月记录患眼BCVA和黄斑中心凹视网膜厚度(CMT),观察患眼黄斑水肿形态变化并记录并发症发生情况。**结果** 治疗后1、3、6和12个月3个组患眼平均BCVA(LogMAR)均较治疗前显著提高,平均CMT均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。接受IVR治疗的39眼中,治疗后12个月,DRT组患眼平均BCVA(LogMAR)为 0.41 ± 0.40 ,显著优于CME组的 0.60 ± 0.40 ,差异有统计学意义($P=0.039$);治疗后12个月,DRT组患眼平均CMT为 $(286.05\pm109.56)\mu\text{m}$,显著小于SRD组的 $(338.30\pm101.87)\mu\text{m}$,差异有统计学意义($P=0.045$)。接受IVR联合激光光凝治疗的69眼中,治疗后6个月和12个月,DRT组患眼平均BCVA(LogMAR)显著优于CME组,差异均有统计学意义($P=0.048, 0.043$);治疗后12个月,DRT组患眼平均CMT为 $(304.59\pm106.66)\mu\text{m}$,显著低于SRD组的 $(369.34\pm107.80)\mu\text{m}$,差异有统计学意义($P=0.041$)。随访过程中可见SRD患眼中5眼转变为DRT亚型,3眼转变为CME亚型,但未见DRT及CME亚型向SRD亚型转化者。**结论** IVR和/或激光光凝治疗可显著改善各不同OCT分型DME患者患眼BCVA,降低CMT,其中对DRT分型患者的疗效较好。

【关键词】 糖尿病视网膜病变/治疗;黄斑水肿;血管生成抑制剂;单克隆抗体;激光凝固术;光相干断层扫描

基金项目: 国家自然科学基金项目(81774370)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190606-00247

Comparison of therapeutic effect for diabetic macular edema based on different optical coherence tomography patterns

Xu Xinyu, Xia Ying, Hu Tianming, Wei Wei

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Wei Wei, Email: 13951776603@163.com

[Abstract] Objective To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab (IVR) injection and/or laser photocoagulation on diabetic macular edema (DME) of different morphologic patterns based on optical coherence tomography (OCT). **Methods** A non-randomized controlled clinical trial was conducted. A total of 79 diabetic patients (108 eyes) who were diagnosed as DME in Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from March 2017 to February 2018 were enrolled. The subjects were divided into diffuse macular edema (DRT) group (41 eyes), cystoid macular edema (CME) group (37 eyes) and serous retinal detachment (SRD) group (30 eyes) according to the morphological characteristics of OCT, and received intravitreal injection of 0.05 ml (0.5 mg) ranibizumab and/or laser photocoagulation according to treatment guidelines. Best corrected visual acuity (BCVA), central macular thickness (CMT) of the subjects were recorded before treatment and 1 month, 3, 6 and 12 months after treatment. The morphologic changes of macular edema and complications were recorded. This study protocol adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by an Ethics Committee of Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (No. 2017NL-13-03). Written informed consent was obtained from each patient before any medical examination and treatment. **Results** The 1-, 3-, 6- and 12-month post-treatment average BCVA

(LogMAR) of the DRT, CME and SRD groups were improved in comparison with before treatment, and the average CMT of the three groups at various time points after treatment was reduced than that before treatment (all at $P < 0.05$). For the 39 eyes who received IVR treatment, the 12-month post-treatment average BCVA (LogMAR) of the DRT group was 0.41 ± 0.40 , which was significantly better than 0.60 ± 0.40 of the CME group ($P = 0.039$). The 12-month post-treatment CMT of the DRT group was $(286.05 \pm 109.56) \mu\text{m}$, which was significantly thinner than $(338.30 \pm 101.87) \mu\text{m}$ of the SRD group ($P = 0.045$). For the 69 eyes who received IVR combined with laser photocoagulation treatment, the 6- and 12-month post-treatment average BCVA (LogMAR) of the DRT group were significantly better than those of the CME group ($P = 0.048, 0.043$), and the average CMT at 12 months after treatment in the DRT group was $(304.59 \pm 106.66) \mu\text{m}$, which was significantly smaller than $(369.34 \pm 107.80) \mu\text{m}$ in the SRD group, showing a statistical significance ($P = 0.041$). During the follow-up, 5 eyes with SRD turned to DRT, and 3 SRD eyes turned to CME. No eye changing from DRT and CME to SRD was found. **Conclusions** Intravitreal ranibizumab injection and/or laser photocoagulation can significantly improve BCVA and reduce CMT of DME patients, and the efficacy is better in eyes with DRT than eyes with SRD or CME.

[Key words] Diabetic retinopathy/therapy; Macular edema; Angiogenesis inhibitors; Monoclonal antibodies; Laser coagulation; Optical coherence tomography

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81774370)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20190606-00247

糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 是导致糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 患者视力下降的主要原因^[1-3]。目前治疗 DME 的标准方法是局灶性、格栅样和改良的格栅样激光光凝^[4]。研究报道激光光凝可使 DME 中度视力丧失的风险降低 50%, 减少持续性水肿的发生, 提高最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 的改善率, 但由于部分 DME 持续存在, 仍有约 12% 的患眼出现视力下降^[5]。目前, 抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 药物已成为治疗 DME 的一线治疗方案, 其较激光光凝治疗能显著降低黄斑中心凹水肿程度并提高患者视力^[6]。有研究者将 DME 按照光相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 形态学特征分为视网膜弥漫性增厚 (sponge like diffuse retinal thickening, DRT)、黄斑囊样水肿 (cystoid macular edema, CME) 和浆液性视网膜脱离 (serous retinal detachment, SRD) 3 种类型^[7]。不同类型 DME 的视网膜表现、发病机制及预后转归不尽相同^[8]。有研究报道有临床意义 DME 的 OCT 形态学分型与患者的黄斑中心凹视网膜厚度 (central macular thickness, CMT) 及视力显著相关^[9]。为了研究不同类型 DME 的治疗预后, 本研究拟对比不同 OCT 分型 DME 患眼经玻璃体内注射雷珠单抗 (intravitreal injection of ranibizumab, IVR) 和/或激光光凝治疗后 BCVA 及 CMT 的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用非随机对照临床研究方法, 纳入 2017 年 3 月

至 2018 年 2 月于南京中医药大学附属医院眼科确诊为 DME 并接受 IVR 和/或激光光凝治疗的患者 79 例 108 眼, 其中男 48 例 60 眼, 女 31 例 48 眼; 年龄 51~72 岁, 平均 (61.78 ± 13.04) 岁。纳入标准: (1) 经内分泌科系统性治疗后空腹血糖 $< 7.0 \text{ mmol/L}$ 、餐后 2 h 血糖 $< 11.0 \text{ mmol/L}$ 的 2 型糖尿病患者; (2) OCT 检查示黄斑中心凹 1 mm 范围内 CMT $> 250 \mu\text{m}$ 且治疗后随访期内黄斑水肿未复发的 DME 患者。排除标准: (1) 合并玻璃体积血、视网膜纤维增生等视网膜病变者; (2) 有 IVR 及眼底激光治疗史者; (3) 有视网膜静脉阻塞、青光眼等病史, 存在明显的屈光间质混浊者; (4) 有全身性疾病者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 并经南京中医药大学附属医院伦理委员会批准 (批文号: 2017NL-13-03), 所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼科检查及 DME 分组 所有患者术前行最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 检查, 并转换为最小分辨角对数 (LogMAR) 视力进行记录, 行裂隙灯显微镜检查, 非接触眼压计测量眼压, 扩瞳后行眼底照相、OCT (Spectralis, 德国 Heidelberg 公司) 及荧光素眼底血管造影检查。OCT 检查以黄斑中心凹为中心, 采用水平线性扫描, 扫描深度为 1.9 mm, 扫描面积为 $6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$, 横向分辨率为 $14 \mu\text{m}$, 轴向分辨率为 $7 \mu\text{m}$, 扫描模式为 512×496 ; 应用仪器自带测距软件测量视网膜神经上皮层内界膜至视网膜色素上皮层强反光带外侧的距离作为 CMT; 测量由 2 名经验丰富的技师完成, 重复测量 3 次, 取平均值。

参照文献 [7] 的方法并依据 OCT 特征将 DME 分



为 DRT 组、CME 组和 SRD 组。DRT 组以黄斑区视网膜神经上皮不同程度增厚为特征,光反射减弱,可见不规则低反射区,视网膜呈海绵样肿胀。CME 组神经上皮明显增厚,光反射强度普遍降低,黄斑区视网膜内有数个含积液囊样暗区。SRD 组神经上皮层隆起,与视网膜色素上皮层之间存在相对透明的液性暗区。108 眼中 DRT 组 41 眼, CME 组 37 眼, SRD 组 30 眼, 3 个组患者性别、年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 3 个组患眼初始 BCVA (LogMAR)、增生性糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 所占比例、初始眼压、接受治疗方案及平均注射次数比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 3 个组患眼初始 CMT 比较差异有统计学意义($P=0.003$) (表 1)。

1.2.2 治疗方案 参照 2017 年 EURETINA 发布的 DME 治疗指南^[10] 确定治疗方案。108 眼中, 行单纯 IVR 治疗 39 眼, 行 IVR 联合激光光凝治疗 69 眼。玻璃体腔注射均在无菌手术室内由同一医生完成, 注射前 3 d 开始连续每日左氧氟沙星滴眼液(日本参天制药株式会社)点眼 4 次, 清洁结膜囊预防感染。术前患者取平卧位, 采用盐酸奥布卡因滴眼液(日本参天制药株式会社)点眼行表面麻醉, 于术眼颞下方距角巩缘 3.75 mm 处垂直进针, 缓慢推注 10 mg/ml 雷珠单抗 0.05 ml(含雷珠单抗 0.5 mg)至玻璃体腔。联合激光光凝者于 IVR 后 7 d 行黄斑格栅样光凝, 采用多波长多点激光 Visulas Trion(德国蔡司公司), 选择波长 561 nm 的黄激光, 曝光时间 0.1 s, 激光功率为 70~140 mW, 光斑直径为 100 μm , 间隔 100 μm , I~II 级光斑反应。重度非增生性 DR 或 PDR 患者行全视网膜激光光凝, 采用波长 532 nm 的绿光, 从血管弓以外

到 4 个象限周边部的区域, 分 4 次完成, 每次间隔 1 周, 光斑直径为 250 μm , 曝光 0.2 s, 激光功率为 170~240 mW, 光斑间距为 1 个光斑大小, 强度以 II 级光斑(局部产生灰白色光凝斑、周围出现淡白色晕轮)为宜。所有患眼激光光凝治疗均由同一医生完成。

1.2.3 随访观察 分别于治疗后 1 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月复查视力、眼压, 并行裂隙灯显微镜检查、扩瞳后眼底检查和 OCT 检查, 观察患眼黄斑水肿形态变化, 并记录患眼 BCVA 和 CMT。记录术中及各随访期并发症情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行统计分析。计量资料的数据经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布, 以 $\text{mean}\pm\text{SD}$ 表示, 各组间基线计量资料差异比较采用单因素方差分析; 计数资料比较采用 χ^2 检验; 各组不同时间 BCVA 和 CMT 总体比较采用重复测量两因素方差分析, 组间多重比较采用 LSD- t 检验。采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组不同时间点 BCVA 比较

单纯接受 IVR 治疗的 39 眼中, 3 个组间患眼 BCVA 总体比较差异有统计学意义($F_{\text{分组}}=9.149, P=0.043$), 其中治疗后 12 个月, DRT 组 BCVA 明显优于 CME 组, 差异有统计学意义($P=0.039$)。不同时间点 BCVA 值比较差异有统计学意义($F_{\text{时间}}=38.702, P<0.001$), 其中 DRT 组和 CME 组患眼治疗后 1、3、6、12 个月平均 BCVA 均较治疗前显著提高, SRD 组患眼治疗后 1 个月、3 个月平均 BCVA 较治疗前显著提高, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$) (表 2)。

表 1 各组患者基线特征比较
Table 1 Comparison of demography among various groups

组别	眼数	性别构成比 ^a (男/女, n)	年龄 ^b ($\text{mean}\pm\text{SD}$, 岁)	糖尿病病程 ^b ($\text{mean}\pm\text{SD}$, 年)	HbA1c 水平 ^b ($\text{mean}\pm\text{SD}$, %)	PDR 例数 ^a [n (%)]	BCVA ^b ($\text{mean}\pm\text{SD}$, LogMAR)	初始 CMT ^b ($\text{mean}\pm\text{SD}$, μm)	眼压 ^b ($\text{mean}\pm\text{SD}$, mmHg)	IVR 治疗 ^a [n (%)]	平均注射次数 ^a ($\text{mean}\pm\text{SD}$, 次)
DRT 组	41	23/18	60.51 $\pm$ 15.22	12.66 $\pm$ 8.93	7.94 $\pm$ 1.88	19(46.34)	0.73 $\pm$ 0.31	402.48 $\pm$ 83.66	14.42 $\pm$ 3.11	18(43.90)	2.7 $\pm$ 0.6
CME 组	37	21/16	63.43 $\pm$ 17.49	14.87 $\pm$ 7.30	7.43 $\pm$ 1.64	19(51.35)	0.81 $\pm$ 0.27	441.63 $\pm$ 104.36	13.83 $\pm$ 2.48	11(29.73)	3.0 $\pm$ 0.8
SRD 组	30	16/14	61.11 $\pm$ 15.02	13.05 $\pm$ 6.98	8.17 $\pm$ 1.51	17(56.67)	0.69 $\pm$ 0.33	485.72 $\pm$ 109.85	15.16 $\pm$ 2.14	10(33.33)	2.8 $\pm$ 0.6
χ^2/F 值		0.087	0.351	0.840	1.705	2.146	1.397	6.186	2.076	1.832	1.962
P 值		0.958	0.705	0.434	0.187	0.342	0.252	0.003	0.131	0.400	0.146

注: (a: χ^2 检验; b: 单因素方差分析) DRT: 弥漫性黄斑水肿; CME: 黄斑囊样水肿; SRD: 浆液性视网膜脱离; HbA1c: 糖化血红蛋白; PDR: 增生性糖尿病视网膜病变; BCVA: 最佳矫正视力; CMT: 黄斑中心凹视网膜厚度; IVR: 玻璃体内注射雷珠单抗 1 mmHg=0.133 kPa

Note: (a: χ^2 test; b: One-way ANOVA) DRT: sponge like diffuse retinal thickening; CME: cystoid macular edema; SRD: serous retinal detachment; HbA1c: hemoglobin A1c; PDR: proliferative diabetic retinopathy; BCVA: best corrected visual acuity; CMT: central macular thickness; IVR: intravitreal injection of ranibizumab 1 mmHg=0.133 kPa

接受 IVR 联合激光光凝治疗的 69 眼中,3 个组间患眼 BCVA 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 11.378, P = 0.034$), 其中治疗后 6 个月、12 个月 DRT 组患眼平均 BCVA 较 CME 组低, 差异均有统计学意义 ($P = 0.048, 0.043$)。不同时间点 BCVA 比较差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 26.815, P < 0.001$), 其中治疗后 1、3、6、12 个月 DRT 组和 CME 组患眼平均 BCVA 均较治疗前显著提高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); SRD 组患眼治疗后 1、3、6 个月平均 BCVA 较治疗前显著提高, 差异均有统计学意义 ($P = 0.002, 0.008, 0.036$) (表 3)。

2.2 各组不同时间点 CMT 比较

OCT 图像显示, 接受 IVR 治疗后 DRT 组患眼黄斑区视网膜神经上皮厚度较治疗前显著降低, CME 组患眼黄斑区视网膜的隆起消退, 囊样暗区消失, SRD 组患眼黄斑区神经上皮层隆起消退, 神经上皮层与视网膜色素上皮层之间的液性暗区消失 (图 1)。

单纯接受 IVR 治疗患眼中, 不同时间点 CMT 总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 41.391, P < 0.001$); 治疗后 1、3、6、12 个月, 各组患眼平均 CMT 均较治疗前明显降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。各组间患眼 CMT 总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 10.390, P = 0.044$), 其中治疗后 12 个月, DRT 组患眼平均 CMT 较 SRD 组明显降低, 差异有统计学意义 ($P = 0.045$) (表 4)。

接受 IVR 联合激光光凝治疗患眼中, 不同时间点间 CMT 值总体比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 43.426, P < 0.001$), 其中治疗后 1、3、6、12 个月各组患眼平均 CMT 均较治疗前明显降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。各组间 CMT 总体比较差异有统计学意义 ($F_{\text{分组}} = 11.669, P =$

0.040), 其中治疗后 12 个月, DRT 组患眼平均 CMT 较 SRD 组明显降低, 差异有统计学意义 ($P = 0.041$) (表 5)。

2.3 各组术后随访期内黄斑水肿形态变化

随访期间, DRT 组中 21 眼黄斑水肿消退, 占 51.2%, 19 眼仍是 DRT 形态, 占 46.4%, 1 眼转变为 CME 形态, 占 2.4%。CME 组中 14 眼黄斑水肿消退, 占 37.8%, 19 眼仍是 CME 形态, 占 51.4%, 4 眼转变为 DRT 形态, 占 10.8%。SRD 组中 11 眼黄斑水肿消退, 占 36.7%, 11 眼保持 SRD 形态, 占 36.7%, 5 眼转变为 DRT 形态, 占 16.7%, 3 眼转变为 CME 形态, 占 10.0%。在随访期内, 未观察到 DRT 或 CME 转变为 SRD 的情况。

表 2 IVR 治疗后不同时间点各组 BCVA 比较 (mean±SD, LogMAR)
Table 2 Comparison of BCVA among the three groups at various time points following IVR treatment (mean±SD, LogMAR)

组别	眼数	不同时间点 BCVA				
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
DRT 组	17	0.72±0.32	0.36±0.40 ^a	0.38±0.50 ^a	0.40±0.56 ^a	0.41±0.40 ^a
CME 组	13	0.80±0.25	0.47±0.39 ^a	0.51±0.51 ^a	0.57±0.53 ^a	0.60±0.40 ^{ab}
SRD 组	9	0.67±0.31	0.40±0.37 ^a	0.43±0.42 ^a	0.47±0.48	0.52±0.41

注: $F_{\text{分组}} = 9.149, P = 0.043$; $F_{\text{时间}} = 38.702, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 2.434, P = 0.138$ 。与组内治疗前值比较, ^a $P < 0.05$; 与相应时间点 DRT 组值比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) IVR: 玻璃体内注射雷珠单抗; BCVA: 最佳矫正视力; DRT: 弥漫性黄斑水肿; CME: 黄斑囊样水肿; SRD: 浆液性视网膜脱离

Note: $F_{\text{group}} = 9.149, P = 0.043$; $F_{\text{time}} = 38.702, P < 0.001$; $F_{\text{interaction}} = 2.434, P = 0.138$. Compared with respective BCVA before treatment, ^a $P < 0.05$; compared with DRT group at corresponding time point, ^b $P < 0.05$ (Repeated measurement two-way ANOVA, LSD-*t* test) IVR: intravitreal injection of ranibizumab; BCVA: best corrected visual acuity; DRT: sponge like diffuse retinal thickening; CME: cystoid macular edema; SRD: serous retinal detachment

表 3 IVR 联合激光光凝治疗后不同时间点各组 BCVA 比较 (mean±SD, LogMAR)
Table 3 Comparison of BCVA among the three groups at various time points following IVR combined with laser photocoagulation treatment (mean±SD, LogMAR)

组别	眼数	不同时间点 BCVA				
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
DRT 组	24	0.75±0.30	0.38±0.40 ^a	0.39±0.50 ^a	0.40±0.42 ^a	0.42±0.40 ^a
CME 组	24	0.83±0.29	0.49±0.39 ^a	0.53±0.51 ^a	0.61±0.43 ^{ab}	0.64±0.41 ^{ab}
SRD 组	21	0.70±0.33	0.43±0.37 ^a	0.45±0.42 ^a	0.49±0.47 ^a	0.52±0.44

注: $F_{\text{分组}} = 11.378, P = 0.034$; $F_{\text{时间}} = 26.815, P < 0.001$; $F_{\text{交互作用}} = 4.531, P = 0.109$ 。与组内治疗前值比较, ^a $P < 0.05$; 与相应时间点 DRT 组值比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) IVR: 玻璃体内注射雷珠单抗; BCVA: 最佳矫正视力; DRT: 弥漫性黄斑水肿; CME: 黄斑囊样水肿; SRD: 浆液性视网膜脱离

Note: $F_{\text{group}} = 11.378, P = 0.034$; $F_{\text{time}} = 26.815, P < 0.001$; $F_{\text{interaction}} = 4.531, P = 0.109$. Compared with respective BCVA before treatment, ^a $P < 0.05$; compared with DRT group at corresponding time points, ^b $P < 0.05$ (Repeated measurement two-way ANOVA, LSD-*t* test) IVR: intravitreal injection of ranibizumab; BCVA: best corrected visual acuity; DRT: sponge like diffuse retinal thickening; CME: cystoid macular edema; SRD: serous retinal detachment

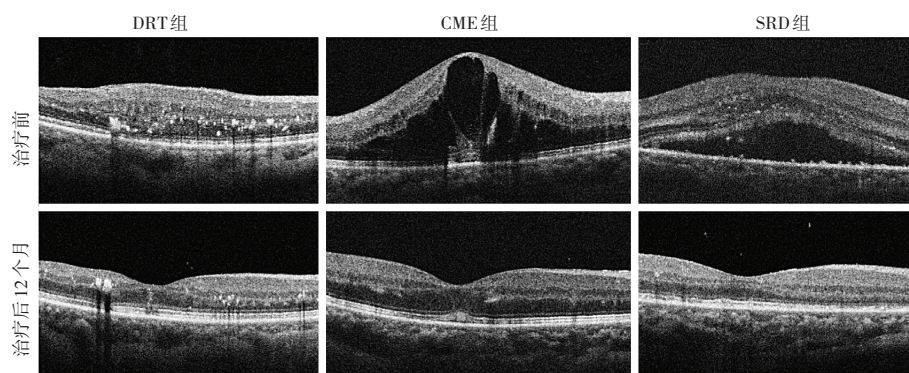


图1 3种类型DME患眼治疗前后黄斑区OCT形态学变化 DRT:弥漫性黄斑水肿;CME:黄斑囊样水肿;SRD:浆液性视网膜脱离

Figure 1 OCT images of maculain three different types of diabetic macular edema patients at different time points DRT:sponge like diffuse retinal thickening;CME;cystoid macular edema;SRD;serous retinal detachment

表4 IVR治疗后不同时间点各组CMT比较(mean±SD, μm)

Table 4 Comparison of CMT among the three groups at various groups following IVR treatment (mean±SD, μm)

组别	眼数	不同时间点 CMT				
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
DRT 组	17	396.41±80.56	269.23±79.40 ^a	272.50±90.48 ^a	280.43±105.69 ^a	286.05±109.56 ^a
CME 组	13	434.83±102.39	281.64±105.12 ^a	289.57±108.49 ^a	295.73±123.96 ^a	309.94±103.67 ^a
SRD 组	9	478.74±110.55	303.14±117.63 ^a	310.80±122.37 ^a	316.54±120.53 ^a	338.30±101.87 ^{ab}

注: $F_{\text{分组}} = 10.390, P = 0.044; F_{\text{时间}} = 41.391, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 1.891, P = 0.257$. 与组内治疗前值比较, ^a $P < 0.05$; 与相应时间点 DRT 组值比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) IVR:玻璃体内注射雷珠单抗;CMT:黄斑中心凹视网膜厚度;DRT:弥漫性黄斑水肿;CME:黄斑囊样水肿;SRD:浆液性视网膜脱离

Note: $F_{\text{group}} = 10.390, P = 0.044; F_{\text{time}} = 41.391, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 1.891, P = 0.257$. Compared with respective CMT before treatment, ^a $P < 0.05$; compared with DRT group at corresponding time point, ^b $P < 0.05$ (Repeated measurement two-way ANOVA, LSD-*t* test) IVR: intravitreal injection of ranibizumab; CMT: central macular thickness; DRT: sponge like diffuse retinal thickening; CME: cystoid macular edema; SRD: serous retinal detachment

表5 IVR联合激光光凝治疗后不同时间点各组CMT比较(mean±SD, μm)

Table 5 Comparison of CMT among the three groups at various time points following IVR combined with laser photocoagulation treatment (mean±SD, μm)

组别	眼数	不同时间点 CMT				
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
DRT 组	24	413.49±86.51	283.28±71.68 ^a	290.55±83.44 ^a	298.93±115.65 ^a	304.59±106.66 ^a
CME 组	24	448.13±96.36	296.15±102.38 ^a	310.79±101.22 ^a	327.72±120.46 ^a	341.44±112.69 ^a
SRD 组	21	489.40±105.59	330.54±110.63 ^a	347.87±111.67 ^a	356.56±125.50 ^a	369.34±107.80 ^{ab}

注: $F_{\text{分组}} = 11.669, P = 0.040; F_{\text{时间}} = 43.426, P < 0.001; F_{\text{交互作用}} = 2.084, P = 0.196$. 与组内治疗前CMT值比较, ^a $P < 0.05$; 与相应时间点 DRT 组值比较, ^b $P < 0.05$ (重复测量两因素方差分析, LSD-*t* 检验) IVR:玻璃体内注射雷珠单抗;CMT:黄斑中心凹视网膜厚度;DRT:弥漫性黄斑水肿;CME:黄斑囊样水肿;SRD:浆液性视网膜脱离

Note: $F_{\text{group}} = 11.669, P = 0.040; F_{\text{time}} = 43.426, P < 0.001; F_{\text{interaction}} = 2.084, P = 0.196$. Compared with respective CMT before treatment, ^a $P < 0.05$; compared with DRT group at corresponding time point, ^b $P < 0.05$ (Repeated measurement two-way ANOVA, LSD-*t* test) IVR: intravitreal injection of ranibizumab; CMT: central macular thickness; DRT: sponge like diffuse retinal thickening; CME: cystoid macular edema; SRD: serous retinal detachment

2.4 各组术中及术后并发症发生情况

治疗及术后随访期间,各组患者均未出现高血压、眼内炎、视网膜脱离等眼部并发症,也未出现恶心、呕吐、头痛、贫血、心脑血管疾病等严重的全身性并发症。

3 讨论

目前,DME的治疗方法主要包括激光光凝、玻璃体内注射药物以及手术治疗。既往的研究显示,玻璃体内注射抗 VEGF 药物治疗 DME 可有效改善患眼视力并降低 CMT^[11-12]。大量研究均证实雷珠单抗治疗 DME 具有良好的安全性及有效性^[13-14]。然而,探讨不同类型 DME 临床治疗的疗效是否存在差异的研究较少。

Otani 等^[7]研究 59 例 DME 患者发现,DME 具有 3 种形态学结构,其中 DRT 占 88%,CME 占 47%,SRD 占 15%。本研究结果显示,DRT 的水肿主要位于外丛状层,CME 的囊样病变主要位于内核层和外丛状层,SRD 的细胞外液主要位于光感受器细胞外节段和视网膜色素上皮之间。Shimura 等^[15]采用连续玻璃体内注射贝伐单抗 3 次后按需治疗的方案对 DME 患眼进行治疗,发现相比于 DRT 和 CME,抗 VEGF 药物治疗对 SRD 效果较差。Seo 等^[16]研究不同 OCT 分型 DME 患眼 IVR 的治疗效果,发现相对于 SRD 和 CME,DRT 仅需较少的注射次数便可获得良好的治疗效果。Kim 等^[17]研究发现,与 CME 或 SRD 比较,DRT 组患眼玻璃体内注射贝伐单抗与 CMT 下降和 BCVA 改善相关性更强。然而,Wu 等^[18]和 Roh 等^[19]研究显示,CME 患眼在 IVR 治疗后 BCVA

和 CMT 改善较 DRT 和 SRD 更明显。Koytak 等^[20]研究发现,接受 IVR 治疗后 DME 的 3 种形态学分类 BCVA 变化差异无统计学意义。本研究发现接受 IVR 和/或激光光凝治疗后 12 个月,DRT 组较 CME 组患眼视力恢复好,DRT 组平均 CMT 较 SRD 组显著降低。

DRT 型 DME 发病机制可能是由于毛细血管损伤和血-视网膜屏障的破坏增加了血管通透性,导致视网膜出现局部渗液及弥漫性黄斑水肿改变。如果视网膜水肿持续存在,Müller 细胞和邻近的神经细胞出现液化坏死进而导致视网膜囊性空洞形成,出现 CME^[21]。DRT 作为 DME 的早期改变,OCT 检查显示无囊样改变及视网膜下液,这可能是 DRT 型预后较好的原因^[22]。CME 型 DME 发病机制除了与 VEGF 相关,还与前列腺素及炎症细胞因子等有关^[23]。本研究提示,IVR 对 CME 型 DME 的治疗作用虽不及 DRT 理想,但治疗后患眼 BCVA 和 CMT 均较治疗前显著改善。以上研究表明 VEGF 在其发病机制中可能产生部分作用。SRD 型 DME 的发病可能与持续炎症及缺血性坏死导致视网膜色素上皮层功能紊乱,不能有效转运液体,导致大量液体及蛋白通过外界膜渗漏至视网膜下有关^[22]。因此,视网膜色素上皮损伤在 SRD 发病机制中有重要作用。本研究中 SRD 患者治疗后患眼 BCVA 和 CMT 较治疗前有改善,但 BCVA 改善程度较 DRT 组差,这可能是因为 SRD 主要与视网膜色素上皮屏障的功能障碍有关,对抗 VEGF 药物治疗的反应不佳。

本研究还观察了 DME 3 种形态学亚型相互转化的情况,发现部分 SRD 患眼会转变为 DRT 或 CME 患眼,但未见 DRT 及 CME 患眼向 SRD 亚型转化者。本研究推测这可能是由于 SRD 仅为各类水肿导致视网膜下液过度积聚的结果,但这一结论仍需进一步的研究证实。

本研究尚有不足之处,如样本量较小且为非随机对照研究,未来需要进行长期、大样本、多中心、随机对照的临床试验,并将 DME 按照统一的分类标准分组,以便对 DME 不同 OCT 形态学分型的临床治疗提供更有利的依据和建议。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al. Diabetic macular edema [J]. *Dev Ophthalmol*, 2017, 58 : 102 - 138. DOI: 10. 1159/000455277.
- [2] Moisseiev E, Loewenstein A. Management of diabetic macular edema [J]. *Ophthalmic Res*, 2017, 58 (1) : 15 - 17. DOI: 10. 1159/000458535.
- [3] 卢颖毅,戴虹.从最新的指南看糖尿病黄斑水肿的治疗策略和方案 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36 (6) : 401 - 403. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 06. 001.
- [4] Lu YY, Dai H. Treatment strategy and plan for diabetic macular edema based on the latest guidelines [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36 (6) : 401 - 403. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 06. 001.
- [4] 黎晓新.学习推广中国糖尿病视网膜病变防治指南,科学规范防治糖尿病视网膜病变 [J]. *中华眼底病杂志*, 2015, 31 (2) : 117 - 120. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2015. 02. 002.
- Li XX. Following the Chinese guideline of diabetic retinopathy in our practice [J]. *Chin J Ocul Fundus Dis*, 2015, 31 (2) : 117 - 120. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1015. 2015. 02. 002.
- [5] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group [J]. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103 (12) : 1796 - 1806.
- [6] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123 (6) : 1351 - 1359. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2016. 02. 022.
- [7] Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography [J]. *Am J Ophthalmol*, 1999, 127 (6) : 688 - 693. DOI: 10. 1016/s0002-9394(99)00033-1.
- [8] Acan D, Karahan E, Kocak N, et al. Evaluation of systemic risk factors in different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11 (7) : 1204 - 1209. DOI: 10. 18240/ijo. 2018. 07. 21.
- [9] Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema [J]. *Int Ophthalmol*, 2005, 26 (3) : 93 - 99. DOI: 10. 1007/s10792-006-9007-8.
- [10] Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) [J]. *Ophthalmologica*, 2017, 237 (4) : 185 - 222. DOI: 10. 1159/000458539.
- [11] Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (2) : 375 - 381. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2014. 08. 047.
- [12] Wells JA, Glassman AR, Ayala RA, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (13) : 1193 - 1203. DOI: 10. 1056/NEJMoa1414264.
- [13] Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab [J]. *Retina*, 2017, 37 (10) : 1847 - 1858. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001493.
- [14] Epstein D, Amrén U. Long-time outcome in patients treated with ranibizumab for diabetic macular edema: a 4-year study [J]. *Retina*, 2018, 38 (1) : 183 - 186. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000001501.
- [15] Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, et al. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema [J]. *Retina*, 2013, 33 (4) : 740 - 747. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e31826b6763.
- [16] Seo KH, Yu SY, Kim M, et al. Visual and morphologic outcomes of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema based on optical coherence tomography patterns [J]. *Retina*, 2016, 36 (3) : 588 - 595. DOI: 10. 1097/IAE. 0000000000000770.
- [17] Kim M, Lee P, Kim Y, et al. Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema [J]. *Ophthalmologica*, 2011, 226 (3) : 138 - 144. DOI: 10. 1159/000330045.
- [18] Wu PC, Lai CH, Chen CL, et al. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment [J]. *J Ocul Pharmacol*



- Ther, 2012, 28(1): 59-64. DOI: 10. 1089/jop. 2011. 0070.
- [19] Roh MI, Kim JH, Kwon OW. Features of optical coherence tomography are predictive of visual outcomes after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular edema [J]. Ophthalmologica, 2010, 224(6): 374-380. DOI: 10. 1159/000313820.
- [20] Koytak A, Altinisik M, Sogutlu Sari E, et al. Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular oedema [J]. Eye (Lond), 2013, 27(6): 716-721. DOI: 10. 1038/eye. 2013. 17.
- [21] Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, et al. Diabetic macular edema [J]. Dev Ophthalmol, 2017, 58: 102-138. DOI: 10. 1159/000455277.
- [22] Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, et al. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema [J]. Retina, 2013, 33(4): 740-747. DOI: 10. 1097/IAE. 0b013e31826b6763.
- [23] Figueras-Roca M, Molins B, Sala-Puigdollers A, et al. Peripheral blood metabolic and inflammatory factors as biomarkers to ocular findings in diabetic macular edema [J/OL]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173865 [2021-10-08]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28328965>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0173865.

(收稿日期: 2021-05-28 修回日期: 2021-10-10)

(本文编辑: 张宇)

消 息

《实用玻璃体视网膜手术》第 2 版出版发行

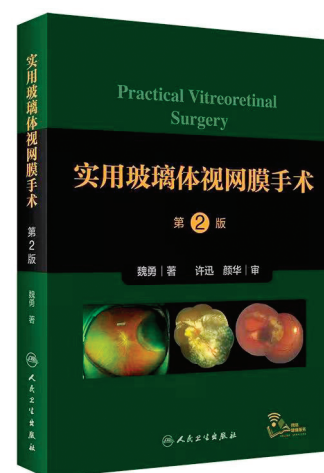
由温州医科大学附属眼视光医院魏勇教授独立完成的《实用玻璃体视网膜手术》第 2 版于 2021 年 10 月由人民卫生出版社正式出版发行。《实用玻璃体视网膜手术》第 2 版是作者对 6 年来完成的 4 000 余例玻璃体视网膜手术的全面总结, 涵盖当今各类玻璃体视网膜手术的操作方法、术中及术后的问题处理等内容, 聚焦于目前国际上先进的治疗理念和手术技术。

《实用玻璃体视网膜手术》共十八章, 内容包括玻璃体视网膜的解剖生理、玻璃体视网膜疾病的相关检查、玻璃体视网膜手术器械、各种玻璃体视网膜疾病的手术指征及手术治疗原则等, 写文笔流畅, 配有精美的临床病例照片、手绘插图和手术配图, 附赠 30 段创新性手术方法及难治性玻璃体视网膜疾病手术视频。该书紧密结合临床实践, 其内容在保留第 1 版实用性的基础上, 基于目前对玻璃体视网膜疾病的认识、手术技术和诊疗理念的进展对相关内容进行了细致的修订, 对玻璃体视网膜的解剖生理、玻璃体视网膜疾病的相关检查也做出了较大的修改, 写作过程中参考最新版的《RETINA》、《Ophthalmology》、《Pediatric Ophthalmology and Strabismus》、《Clinical Anatomy of the Visual System》、《Ophthalmic Ultrasonography》和《Atlas of Retinal OCT》等, 以获得权威的、确切的资料。许迅教授和颜华教授对本书进行了认真审阅。

该书中的优势在于全面体现了当今最为前沿的玻璃体视网膜手术技术和理念, 如不需要冷凝的巩膜扣带术理论体系的建立及其在微创玻璃体视网膜手术时代的作用、一种简易的脉络膜上腔引流技术带给脉络膜脱离型视网膜脱离微创手术理念的变化、自体血辅助生物羊膜覆盖治疗难治性黄斑裂孔、41G 针黄斑下注射组织纤溶酶原激活剂(t-PA)结合玻璃体切除眼内气体填充治疗黄斑下出血、跨巩膜视网膜下注射联合或不联合 41G 针黄斑下注射 t-PA 结合外引流治疗出血性视网膜脱离、黄斑移位治疗脉络膜缺损涉及黄斑的视网膜脱离、“Yamane 双针技术”行人工晶状体襻巩膜层间固定术、抗 VEGF 药物眼内注射替代传统的全视网膜光凝治疗增生性糖尿病视网膜病变、感染性玻璃体视网膜疾病及眼部肿瘤治疗的最新药物及手术技术等。这些目前最为前沿的知识不仅对年轻医生和基层眼科医生有很好的指导意义, 对玻璃体视网膜手术医生也有重要的参考价值。

购买途径:《实用玻璃体视网膜手术》精装 16 开, 共 317 页, 铜版纸彩色印刷, 定价 229 元。购书可通过全国新华书店、专业书店、人卫智慧服务商城、人卫天猫旗舰店、京东、当当网等购买或邮购。

(本刊编辑部)



读者 · 作者 · 编者

本刊对实验研究中动物使用方面的要求

为了提高实验研究论文中实验动物这个基础环节在国际上的认可度, 本刊要求作者投稿时提供以下相应信息: (1) 实验动物的种属、来源、一般信息及饲养条件; (2) 实验动物的等级; (3) 实验所遵循的相关实验动物保护条例或法规的具体名称以及颁布的机构名称。

(本刊编辑部)



中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究